



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



⑪ N.º de publicación: **ES 2 095 183**

⑫ Número de solicitud: **9401412**

⑤ Int. Cl.<sup>6</sup>: **A61K 47/30**  
**A61K 9/12**

⑫

## SOLICITUD DE PATENTE

A1

⑫ Fecha de presentación: **29.06.94**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **01.02.97**

⑭ Fecha de publicación del folleto de la solicitud:  
**01.02.97**

⑦ Solicitante/s: **Laboratorios S.A.L.V.A.T., S.A.**  
**Gall, 30-36**  
**08950 Esplugues de Llobregat, Barcelona, ES**

⑧ Inventor/es: **Roig Carreras, Manuel y**  
**Montserrat Vidal, Carlos**

⑨ Agente: **Ferreguela Colón, Eduardo**

⑤ Título: **Composiciones acuosas gelificantes para la administración intranasal de fármacos.**

⑥ Resumen:

Composiciones acuosas gelificantes para la administración intranasal de fármacos.

Composiciones acuosas líquidas a temperatura ambiente, que forman un gel a la temperatura del cuerpo humano, y que se adhieren a la mucosa nasal, caracterizadas porque comprenden un 8-12 por ciento de un poloxámero de peso molecular 8.000-10.000 daltons; un 1 por ciento de alcohol bencílico; una cantidad menor de 1 por ciento de un polímero bioadhesivo seleccionado entre carboxipolimetileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y, el grupo de polímeros entrecruzados derivados del ácido acrílico; y una cantidad de disolución acuosa de cloruro sódico adecuada para conseguir una disolución final prácticamente isotónica. Tienen aplicación en la administración intranasal de principios activos farmacéuticos, especialmente de agentes simpatomiméticos como la oximetazolina, con las ventajas de una mejor biodisponibilidad y una liberación controlada, que disminuyen el riesgo por efectos secundarios adversos.

ES 2 095 183 A1

## DESCRIPCION

Composiciones acuosas gelificantes para la administración intranasal de fármacos.

La presente invención trata de una composición tipo gel para mejorar la administración intranasal de fármacos mediante la aplicación de gotas o la pulverización de una disolución, cuando existe el riesgo de efectos secundarios adversos debidos a una sobredosis, tal y como sucede con los productos simpatomiméticos, p.ej. la oximetazolina.

## Estado de la técnica

Se ha dicho que la vía intranasal para la administración de fármacos constituye uno de los métodos desgraciadamente más ignorados a la hora de hacer llegar dichos fármacos al torrente circulatorio de la sangre (K. Morimoto y cols., "Enhancement of nasal absorption of insulin and calcitonin using polyacrylic acid gel", *J. Pharm. Pharmacol.* 1985, vol. 37, págs. 134-6). Sin embargo, es sabido que la administración intranasal de fármacos ofrece ventajas respecto a la administración subcutánea en términos de velocidad de absorción y de conveniencia, por lo que es una vía de gran interés potencial en terapéutica. Su relativamente baja utilización se debe, en parte, a que, además de tener los problemas generales de todas las aplicaciones tópicas, la vía intranasal es especialmente delicada por la gran sensibilidad de la mucosa nasal y la abundancia de vasos sanguíneos en la nariz.

Entre los principios activos farmacéuticos que ya se están administrando por vía intranasal hay algunos que tienen una acción simpaticomimética, o sea, una acción similar a la que conlleva la estimulación de los nervios adrenérgicos. Uno de tales principios activos es la oximetazolina (DCI), la cual, mediante su administración intranasal, proporciona un efecto vasoconstrictor, broncodilatador y descongestionante de la mucosa nasal.

Debido a que los efectos de los productos simpaticomiméticos sobre el sistema cardiovascular son complejos, su sobredosificación suele ser una fuente de efectos secundarios adversos. Así, por ejemplo, el uso excesivo de estos productos en forma de aerosol se ha asociado con la inducción de arritmias ventriculares y aumento de muerte súbita; por otra parte, una dosis excesiva de estos productos se ha asociado con otros efectos secundarios adversos tales como ansiedad, nerviosismo, insomnio, irritabilidad, debilidad, pérdida del apetito, vómitos, etc (cf. "MARTINDALE The Extra Pharmacopeia", The Pharmaceutical Press, London 1989, pág. 1453). Existe, pues, el problema de administrar estos productos de forma tal que no se dé, en ningún momento, un exceso de producto en el torrente sanguíneo.

La administración intranasal de disoluciones de los productos simpaticomiméticos en forma de administración de gotas o de pulverización de disoluciones, conlleva el problema de una absorción relativamente rápida del líquido y, consecuentemente, del principio activo. Además, este tipo de administración se presta fácilmente a una sobredosificación en su autoaplicación por parte del paciente, lo que ha sido causa frecuente de apa-

rición de efectos secundarios adversos. Así, la administración intranasal de disoluciones acuosas en forma de gotas o aerosoles presenta el problema de que, por su poca adhesividad, la disolución frecuentemente se cae, desperdiciándose gran parte del producto. Esto contribuye a que se dé una sobredosificación, pues el paciente tiene la sensación de que, como se le ha caído una parte substancial de la dosis aplicada, debe repetir la aplicación. Por otra parte, cuando la disolución es muy fluida, una parte de ésta puede pasar de la nariz a la boca, con lo que el paciente puede tragársela y puede darse una absorción por vía oral potencialmente peligrosa. Existe, pues, el problema de administrar estos productos por vía nasal, de forma efectiva y con el mínimo riesgo de efectos secundarios adversos.

Se han intentado varios métodos para mejorar la absorción de ciertos fármacos a través de la mucosa nasal. Así, por ejemplo, en la patente US 4.476.116 se describen composiciones farmacéuticas que contienen agentes quelatos que mejoran la absorción intranasal de los péptidos. La invención de la patente EP 242.643 mejora aparentemente la absorción de péptidos y esteroides, mediante la utilización de polisorbato-80. En el antes mencionado artículo de K. morimoto, se mejora la absorción de insulina y calcitonina usando un gel acuoso del tipo ácido poliacrílico, concretamente del comercializado como Carbopol®.

Bajo la denominación genérica de poloxámeros se conoce unos copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol que responden a la fórmula general  $\text{HO} - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_a - [\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_b - (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_c - \text{H}$ , y que normalmente tienen pesos moleculares entre 1.000 y 16.000 daltons. Su estado físico varía entre líquido poco viscoso y sólido blando, pasando por todo un espectro de pastas más o menos viscosas. Su solubilidad en agua varía entre prácticamente nula y muy alta; generalmente son más solubles en agua fría que en caliente. Este tipo de productos recibe también, entre otros, los nombres de polietilen-polipropilenglicoles, y copolímeros de polioxi-etileno y polioxi-propileno.

Desde hace más de veinte años se conoce la utilización de ciertos poloxámeros como agentes gelificantes en la preparación de geles acuosos (cf. p.ej. la patente US 3.740.421), así como la utilización de estos geles para la administración tópica de fármacos y cosméticos sobre la piel. Se conoce también la preparación de geles de poloxámeros en forma de aerosol envasado en un contenedor a presión, contexto en el que la naturaleza del propelente resulta crítica (cf. US 4.534.958, US 4.534.959, y WO 91/01712). Pero no se han descrito todavía composiciones tipo gel a base de poloxámeros que resulten adecuadas para la administración nasal de disoluciones de principios activos farmacéuticos, mediante aplicación de dichas disoluciones en forma de gotas o mediante su pulverización. En particular, no se han descrito composiciones satisfactorias para la administración intranasal de agentes simpaticomiméticos como la oximetazolina.

## Descripción de la invención

Las composiciones objeto de la presente invención resuelven los problemas arriba mencio-

nados mediante la presencia simultánea de dos efectos, a saber, la gelificación a la temperatura del cuerpo humano, y la adhesividad a la mucosa nasal. Estas composiciones son disoluciones líquidas a temperaturas inferiores a los 30°C y, por lo tanto, son fáciles de aplicar mediante pulverización o goteo. Pero en contacto con la mucosa nasal (a unos 37°C) las composiciones objeto de la presente invención gelifican y se adhieren a la mucosa, mejorando así su permanencia dentro de la nariz, y liberando el principio activo de forma más lenta que en una disolución convencional.

En las composiciones objeto de la presente invención, el efecto de gelificación a la temperatura del cuerpo humano se consigue mediante la utilización de poloxámeros de peso molecular entre 6.000 y 12.000 daltons. El efecto mucoadhesivo o bioadhesivo se consigue mediante una pequeña cantidad de materiales del grupo de polímeros entrecruzados derivados del ácido acrílico (p.ej. el que se comercia con la marca HISPAGEL®), de carboxipolimetileno (también conocido como carbomer, comercializado p. ej. bajo la marca CARBOPOL®), de hidroxipropilcelulosa, o de hidroxipropilmetilcelulosa. Es conveniente incluir en la composición una pequeña cantidad de alcohol bencílico, por su efecto desinfectante. Además, es importante que la disolución final sea prácticamente isotónica, por lo que se incluye una cantidad adecuada de cloruro sódico.

Concretamente, son objeto de la presente invención las composiciones acuosas mucoadhesivas y gelificantes a la temperatura del cuerpo humano, para la administración intranasal de un principio activo farmacéutico, caracterizadas porque, además de otros posibles componentes accesorios, comprenden lo siguiente:

a) una cantidad de entre el 5 y el 25%, preferiblemente entre el 8 y el 12%, de un poloxámero de peso molecular entre 8.000 y 12.000 daltons, preferiblemente de 10.000 daltons aproximadamente.  
b) una cantidad adecuada, inferior al 2%, preferiblemente menor del 1%, de un polímero bioadhesivo, o de una mezcla varios, seleccionado entre carboxipolimetileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y el grupo de polímeros entrecruzados derivados del ácido acrílico;  
c) y una cantidad de disolución acuosa de cloruro sódico adecuada para conseguir una disolución final prácticamente isotónica.

Son preferidas las composiciones que comprenden además entre un 0.5 y un 2% de alcohol bencílico, preferiblemente un 1% aproximadamente.

Las composiciones objeto de la presente invención se pueden usar con cualquier principio activo suficientemente soluble en agua y que se absorba por vía intranasal. No obstante, en una realización particular el principio activo farmacéutico aplicado es un agente simpatomimético, y

particularmente el agente preferido es oximetazolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, especialmente su hidrocloreto y en dosis menores del 1%.

Las composiciones objeto de la presente invención son líquidas a temperatura ambiente (menos de 30°C), por lo que pueden usarse mediante los dispositivos convencionales de aplicación nasal. No contienen ningún agente agresivo o tóxico para la mucosa, y no son irritantes. Pero además presentan notables ventajas frente a las disoluciones convencionales, que esquemáticamente son las siguientes:

Por una parte, el hecho de que se forme un gel bioadhesivo al contacto con la piel hace que la composición permanezca durante mucho tiempo en contacto con la mucosa, evitando los problemas de separación física (goteo hacia fuera de la nariz o hacia la boca) que conllevan las disoluciones fluidas convencionales. Por otra parte, la liberación del principio activo hacia la sangre (biodisponibilidad) se hace de forma más lenta a partir de la composición gelificante que a partir de la disolución convencional, con lo que se obtiene un cierto efecto *retard*. Estas dos ventajas conllevan otras dos de índole práctico: Al paciente no le parece que se le cae la disolución, por lo que no tiende a sobredosificarse, y, si lo hace, en cualquier caso el problema no es muy grave pues la velocidad de absorción es pequeña. Estas ventajas son especialmente importantes con fármacos como los agentes simpatomiméticos, cuya sobredosificación por vía nasal conlleva graves efectos secundarios adversos.

Ejemplo

*Composición tipo para descongestión nasal, conteniendo hidrocloreto de oximetazolina*

Siguiendo la metodología habitual en galénica, se preparó una disolución con la siguiente composición (para 100 mL):

Poloxámero de aprox. 10.000 daltons	10.00 g
Hidroxipropilmetilcelulosa	0.20 g
Cloruro sódico	0.45 g
Alcohol bencílico	1.00 g
Hidrocloreto de oximetazolina	0.50 g
Agua (cantidad suficiente para)	100 mL

Esta disolución era un líquido poco viscoso por debajo de los 30°C, con lo que pudo aplicarse fácilmente mediante pulverización. Pero en contacto con la mucosa nasal (a aproximadamente 37°C), la disolución gelificó y formó una película adherida a la mucosa, de manera que no se perdía disolución por salida de la nariz o por calda hacia la boca, y la absorción de la oximetazolina a la sangre tuvo lugar de forma más lenta que con una disolución convencional.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición acuosa mucoadhesiva y gelificante a la temperatura del cuerpo humano, para la administración intranasal de un principio activo farmacéutico, **caracterizada** porque, además de otros posibles componentes accesorios, comprende lo siguiente:

a) una cantidad de entre el 5 y el 25% de un poloxámero de peso molecular entre 8.000 y 12.000 daltons;

b) una cantidad adecuada, inferior al 2%, de un polímero bioadhesivo, o de una mezcla de varios, seleccionado entre carboxipolimetileno, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y el grupo de polímeros entrecruzados derivados del ácido acrílico;

c) y una cantidad de disolución acuosa de cloruro sódico adecuada para conseguir una disolución final prácticamente isotónica.

2. Composición según la reivindicación 1 donde la cantidad de poloxámero es de entre el 8 y el 12%, y el peso molecular del poloxámero es de 10.000 daltons aproximadamente; y donde la cantidad de polímero bioadhesivo es menor del 1%.

3. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende además entre

un 0.5 y un 2% de alcohol bencílico

4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el polímero bioadhesivo es hidroxipropilmetilcelulosa.

5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el polímero bioadhesivo es hidroxipropilcelulosa.

6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el polímero bioadhesivo es carboxipolimetileno.

7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 donde el polímero bioadhesivo pertenece al grupo de polímeros entrecruzados derivados del ácido acrílico.

8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 donde el principio activo farmacéutico es un agente simpatomimético.

9. Composición según la reivindicación 8 donde el agente simpatomimético es oximetazolina o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

10. Composición según la reivindicación 1 que comprende aproximadamente lo siguiente: 10 g de poloxámero de peso molecular 10.000 daltons aproximadamente; 0.2 g de hidroxipropilmetilcelulosa; 1 g de alcohol bencílico; 0.45 g de cloruro sódico; 0.5 g de hidrocloreuro de oximetazolina; y la cantidad suficiente de agua para 100 mL de disolución.



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA

⑪ ES 2 095 183

⑫ N.º solicitud: 9401412

⑬ Fecha de presentación de la solicitud: 29.06.94

⑭ Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑮ Int. Cl.<sup>6</sup>: A61K 47/30, 9/12

## DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP-0524587-A (RECORDATI S.A. CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL COMPANY) 27.01.93 * Página 3, líneas 17-38,52 *	1,3-7
A	EP-0242643-A (DELAWARE CHEMICALS CORPORATION) 28.10.87 * Página 3, líneas 15-20 *	1
A	US-4534958-A (ADAMS et al.) 13.08.85 * Todo el documento *	

**Categoría de los documentos citados**

X: de particular relevancia  
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría  
A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita  
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud  
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

☒ para todas las reivindicaciones  
☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe 16.12.96	Examinador S. González Peñalba	Página 1/1
--	-----------------------------------	---------------